NORMAS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) CON EL PROTOCOLO IC-BFM-20002

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGÍA

Autores: Grupo BFM Intercontinental (IC). En nuestro país coordinador Alejandro González Otros participantes Eva G de Svarch : Sergio Machín Bertha Vergara , Mirtha Campo , Raquel Fernández Aramis Núñez , Andrea Menéndez, Ileana Nordet , Esteban Márquez , Juan C. Jaime , Valia Pavón

La LLA constituye la enfermedad maligna más frecuente de la infancia. Los resultados del tratamiento de esta entidad permiten en países desarrollados permiten obtener más de 70 % de curaciones. Los resultados en nuestro país aunque indudablemente han mejorado en las dos últimas no alcanzan todavía los mismos niveles. Por este motivo solicitamos y fuimos aceptados para participar en un estudio multinacional del grupo Berlín-Frankfurt-Münster Internacional (I-BFM-SG). El centro coordinador y rector en el país es el Instituto Nacional de Hematología e Inmunología. De esta forma el estándar de tra
tamiento de la LLA es la aplicación del protocolo terapéutico IC-BFM-2002 . Este protocolo está vigente aunque no se efectuará randomización entre protocolo II o III. Todos los pacientes recibirán Protocolo II

Antecedentes:

Desde 1973 se ha realizado en Cuba el tratamiento para la leucemia linfoide aguda (LLA) infantil con esquemas comunes con los del Grupo Argentino de Tratamiento de las Leucemias Agudas (GATLA) y a partir de 1987 en que se constituyó el Grupo de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas en Cuba (GETHMAC) estos protocolos han sido utilizados de manera uniforme a escala nacional . Desde su integración con el GATLA, nuestro país ha participado en 8 protocolos de los cuales 5 son de tipo B.F.M . En los últimos 20 años los estudios de este grupo han tenido una gran importancia en la mejoría de los resultados del tratamiento de la L.L.A. . Sus esquemas de tratamiento han sido adoptados por muchos países conformando el International BFM Study Group. En los últimos diez años diversos grupos cooperativos han profundizado en el estudio de la llamada enfermedad mínima residual (MRD) y se ha tratado de correlacionar la evolución de la enfermedad solamente con la presencia o no de este hallazgo A partir del año 2000 el grupo BFM original y el grupo italiano AEIOP dentro del I- BFM SG comenzaron un protocolo conjunto que utiliza la determinación de la MRD en diversos momentos de la evolución de la LLA y descarta la mayoría de los factores pronósticos establecidos . Para poder efectuar este tipo de protocolo se requiere de una base de desarrollo tecnológico muy elevada con la imposibilidad para la mayoría de los países de realizar un tratamientos de este tipo Por ello el I-BFM-SG ha propuesto realizar un esquema de tratamiento similar al protocolo BFM-AEIOP 2000 empleando otros factores pronósticos sin precisar la MRD para comparar los resultados . En el esquema propuesto se consideran algunos elementos bien establecidos como el inmunofenotipo, algunas alteraciones moleculares como la presencia de t(9:22) o la t(4:11) junto a algunos introducidos ya hace tiempo por el BFM como la respuesta a la prednisona y el estado de la médula ósea al día 15 y al final del tratamiento de inducción y del protocolo I Debido a la experiencia en el empleo de esquemas de

tipo BFM y a los resultados obtenidos con protocolos de este tipo nuestro país decidió adherirse al I-BFM-SG. Se considera que podrán incluirse más de 1000 pacientes por año provenientes de más de 12 naciones de 3 continentes por lo que se ha denominado protocolo intercontinental (IC) BFM. Cuba debe aportar alrededor de 60 enfermos anualmente a esta cifra. Poder participar en un estudio de este tipo permitirá obtener resultados concluyentes en un tiempo no prolongado con el empleo de un esquema actualizado v moderno dentro de uno de los grupos más importantes en la actualidad

Objetivos:

Los objetivos generales del presente proyecto son:

Aumentar el número de pacientes con una LLA no B madura que obtengan remisión completa (RC)

Mejorar la supervivencia libre de eventos (S.L E.) y la supervivencia global (SV.)

Comparar los resultados de este estudio con los de un protocolo que utiliza la determinación de la MRD

Los objetivos específicos son:

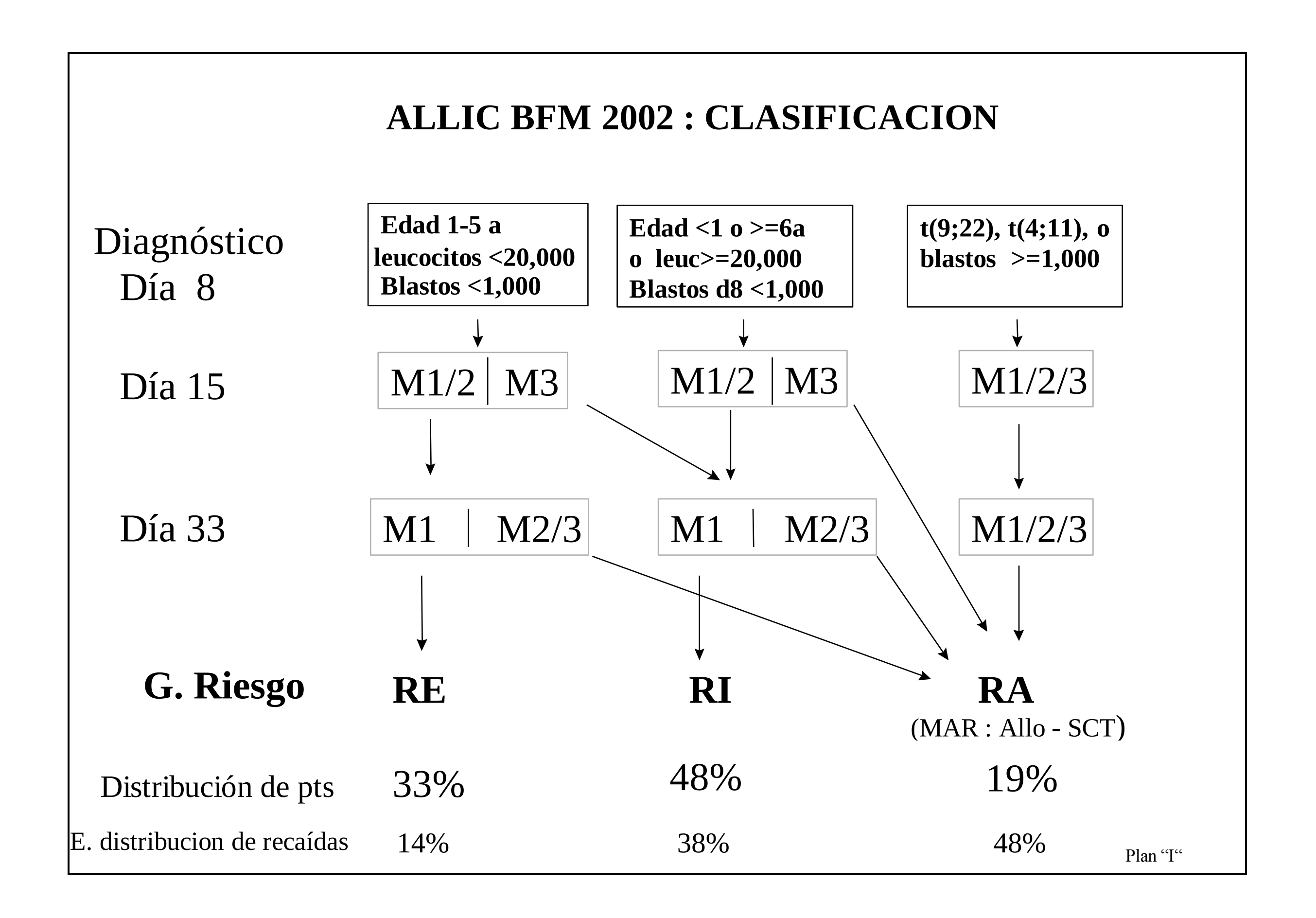
Disminuir la incidencia de infiltración del sistema nervioso central (S.N.C) con el aumento de las dosis de quimioterapia intratecal en todos los grupos pronósticos y la administración de radioterapia craneal en los pacientes de alto riesgo y con marcadores inmunológicos T.

Reducir los antraciclínicos en los pacientes de riesgo estándar en un 25% en el protocolo I .

Evaluación prospectiva del valor del resultado del medulograma del día 15

Protocolo de tratamiento

En el siguiente cuadro se muestran los criterios de clasificación de los pacientes



Selección de pacientes : Para este estudio se incluirán todos los pacientes menores de 18 años de edad que sean diagnosticados entre noviembre de 2002 y noviembre de 2006 que serán considerados pacientes de estudio que a su vez se dividirán en ,pacientes en observación y pacientes en protocolo

<u>Pacientes de estudio :</u> Todos los enfermos tratados en los centros participantes en el protocolo IC-BFM-SG que cumplan los siguientes criterios:

- Edad en el momento del diagnóstico igual o inferior a 18 años .Los infantes menores de 1 año se tratarán con el protocolo INTERFANT 99
- Comenzar el tratamiento en el período comprendido en el estudio
- Diagnóstico de L..L.A. de acuerdo a los criterios definidos en el protocolo
- Tener disponible el modelo de consentimiento informado

<u>Pacientes en observación:</u> Son aquellos pacientes de estudio que presentan al menos uno de los siguientes criterios

- La enfermedad aparece como consecuencia de una enfermedad previa
- La enfermedad es una recada de una LLA no reconocida previamente y por ende tratada inadecuadamente
- El paciente sufre de otra enfermedad que prohiba el tratamiento de acuerdo al protocolo
- Desconocimiento de datos esenciales para el diagnóstico diferencial de la LLA o para la selección de la rama de tratamiento adecuado
- Fallecimiento antes del comienzo del tratamiento
- Tratamiento inadecuado que no sea causado por complicaciones terapeúticas, deterioro del estado del enfermo o por el curso del tratamiento. Se refiere a violación del protocolo. La violación del protocolo es definida por la ocurrencia de una o la combinación de las siguientes circunstancias :

1- Desviación de la dosis de las drogas en >20%

2- Prolongación mayor del 20% de los elementos del protocolo o del tratamiento total

3-Desviación mayor de10% de la dosis de radioterapia craneal

<u>Pacientes en protocolo:</u> Serán todos los pacientes de estudio que cumplan uno de los siguientes criterios

- Ninguno de los criterios señalados para los pacientes en observación
- Aquellos enfermos en que las modificaciones terapéuticas significativas sean debidas a complicaciones causadas por el tratamiento
- Los cambios en el protocolo hayan sido aprobados por el coordinador nacional debido a situaciones específicas que prevendrían un tratamiento adecuado y regular
- Niños con síndrome de Down
- Pacientes que a pesar de haber sido admitidos en alguno de los centros participantes y ser atendidas por hemato-oncólogos responsables para la aplicación del protocolo fallecen de complicaciones precoces aún antes de comenzar el tratamiento específico

Definición de Grupos de Riesgo: La definición de los grupos de riesgo se observa en el cuadro . Se incluye la definición de grupo de muy alto riesgo .

Los elementos a considerar son:

Número de leucocitos x mm^3 en sangre periférica al diagnóstico.

Edad al diagnóstico.

Número de blastos x mm^3 al día 8 después del tratamiento esteroideo y la administración de una dosis de MTX it

Obtener la R.C. el día 33 de tratamiento.

La presencia de traslocaciones t(9,22) o t(4,11) o de reordenamientos bcr / abl o MLL AF4

A los criterios anteriores se suma el estado de la médula el día 15

Se consideran de riesgo estándar (RE) los pacientes con:
Menos de 1000 blastos/mm^3 en sangre periférica el día 8 luego de 7 días de tratamiento esteroideo.
Recuento inicial de leucocitos < 20x 10^9 /l.
Edad entre 1 y 5 años.
Ausencia de traslocaciones t(9,22) o t(4,11) o sus recombinaciones.
Médula en M1 o M2 el día 15 de tratamiento .
Todos los criterios deben estar presentes.

Serán considerados de riesgo intermedio (RI) los enfermos con:
Menos de 1000 blastos/mm^3 al día 8 de tratamiento esteroideo.
Médula en m1 o M2 el día 15
R.C. el día 33.
No traslocaciones t(9,22) o t(4,11).
Además por lo menos uno de los siguientes.
Recuento inicial de leucocitos igual o mayor de 20x10^9 /l.
Edad <1 o >6 años.

Los pacientes de riesgo alto (RA) serán los que presenten.
Falta de respuesta a la prednisona el día 8 de tratamiento.
Médula en M3 el día 15 de tratamiento.
No R.C. el día 33.
Translocaciones t(9,22) o t(4,11) o los reordenamientos correspondientes.
Cada criterio tiene valor por sí mismo independientemente de la edad y el número de leucocitos al diagnóstico.

Evaluación inicial :
Historia clínica y examen físico completo detallado, hemograma completo.
Aspiración y/o biopsia de médula ósea. En esta aspiración debe incluirse el estudio del inmunofenotipo, la citogenética y los estudios de biología molecular, las coloraciones citoquímicas habituales (P.A.S.,S.B.B., mieloperoxidasa y esterasas).
Examen citomorfológico del líquido cefalorraquídeo.
Exámenes de laboratorio: estudios de función renal y hepática, glicemia, ionograma, proteinograma y estudios de coagulación.
Evaluación cardíaca con Rx de tórax, ECG, ecocardiograma y/o angiografía cardioisotópica
Estudios de imagen como Rx de tórax , Survey óseo cuando sea necesario , ultrasonido abdominal .
Debe realizarse una evaluación centralizada en el IHI de los medulogramas diagnósticos (coordinador Dr. Aramis Núñez

Diseño general del protocolo y diferencias otros protocolos BFM anteriores

Los pacientes con LLA de precursores de células B de RE (RE-PCB) recibirán solamente 2 dosis de daunomicina (DNR) mientras los restantes grupos recibirán 4 . Una variante con el protocolo anterior es que todos los enfermos inclusive los de RA recibirán las dos partes del protocolo I. Los pacientes con LLA de PCB ya sea de RE o RI recibirán el protocolo mM con methotrexate (MTX) a 2g x m2 de SC mientras los pacientes con LLA de tipo T ya sea de RE o RI recibirán protocolo M con el MTX a 5g x m2 de SC. **En nuestro medio aún no es posible realizar la determinación sérica del MTX . Mientras tanto no sea posible sugerimos utilizar el MTX a 3g x m2 en los pacientes con LLA-T Todo paciente diagnosticado debe ser**

comunicado al Dr. Sergio Machín García (Data Manager) Los pacientes serán divididos en 2 grupos RE o RI pero recibirán un protocolo II con 4 PL adicionales y mantenimiento hasta con 6-MP y MTX hasta completar 24 meses o 104 semanas de tratamiento total .

Los pacientes con LLA-T no necesitan dosis adicionales porque además del protocolo M con dosis mayores de MTX recibirán radioterapia craneal profiláctica al terminar el protocolo II . Ningún paciente con LLA-PCB deberá recibir radioterapia a menos que tenga una infiltración meníngea inicial . Todos los enfermos que presenten este hallazgo independientemente del inmunofenotipo si son mayores de 1 año de edad recibirán radioterapia terapéutica Los pacientes de RA por un acuerdo dentro del grupo cooperativo no serán randomizados y recibirán tratamiento de acuerdo al protocolo AIEOP con tres bloques de poliquimioterapia intensiva y 2 protocolos II antes de pasar al mantenimiento y a todos se les aplicará radioterapia profiláctica

Cambios comparados con protocolos BFM anteriores	
Daunomicina (DNR)	▪ Reducción a dos dosis el dia 6 y 15 a 30 mg x m2 de SC en los pacientes con RE y LLA de PCB ▪ Todos los otros recibirán 4 dosis a la misma dosis los días 8.15.22.y 29
Duración del tratamiento de inducción	▪ Las dos fases del protocolo de inducción deben ser administradas en un total de 64 días inclusive en los enfermos de RA aunque no haya obtenido remisión el día 33 ▪ La enfermedad progresiva o persistente debe ser manejada en forma individual previa consulta con el coordinador nacional
L-asparaginasa (L-Asa)	▪ La preparación de elección es la L-Asa proveniente de E.coli a una dosis de 5000 U x m2 de SC x dosis ev cada 3er día x 8 ▪ Si se presenta una reacción alérgica alternativamente se empleará L-Asa de Erwinia a 10,000 u x m2 de SC cada 2 días hasta completar las dosis ▪ Si se dispone de PEG-L-Asa puede emplearse a 1000 u x m2 de SC x 1 o 2 dosis cada 2 semanas dependiendo de las dosis pendientes

Algunas consideraciones diagnósticas importantes

Diagnóstico del estado del SNC

La punción lumbar inicial antes de comenzar la administración de la prednisona (P) es esencial y solamente debe diferirse en circunstancias excepcionales . Debe enviarse una lámina con todos los datos al laboratorio de referencia (IHI) en casos positivos o dudosos. Se considerarán las siguientes definiciones:

1. Status del SNC 1 (negativo)
    - No evidencia clínica de enfermedad del S.N.C. ,ausencia de parálisis de pares craneales que sean atribuibles a la leucemia
    - No evidencias imagenológicas (TAC y/o RMN) que sean inequívocamente atribuibles a la leucemia
    - Fondo de ojo normal
    - Líquido cefalorraquídeo sin blastos en ausencia de ninguna otra evidencia de leucemia del SNC

2. Status del SNC 2 (dudoso posiblemente negativo)
    - Aparición de blastos identificados e preparaciones de citoicentrífuga con una relación de hematíes (GR), leucocitos (GB) de 100:1 y un conteo celular de 5 células x mm3 como máximo. En esta situación la PL es considerada no traumática y el LCR negativo
    - Aparición de blastos identificados e preparaciones de citoicentrífuga con una relación de GR:GB > 100:1 . Con esta correlación se considera la PL traumática y el LCR contaminado con sangre
    - El LCR está contaminado con sangre con una PL traumática y se combina con un conteo inicial de leucocitos > 50 x 109 x l

3 Status del SNC 3 (positivo)
    - Presencia de una lesión tumoral en el cerebro o las meninges por TAC o RMN
    - **Presencia de una parálisis craneal que no tenga otro origen preciso aún si el LCR no tiene blastos y no pueda detectarse ninguna lesión expansiva en el neurocráneo por TAC o RMN** *(Esta es una definición aceptada recientemente por el grupo como criterio de infiltración meníngea)*
    - **Toma retiniana aislada con LCR negativo** *(Esta también es una definición aceptada recientemente por el grupo como criterio de infiltración meníngea)*
    - Una PL no traumática con un LCR con un conteo de células > 5 x mm3 y mayoría de blastos en el preparado de la citocentrífuga
    - Si existen dudas de la contaminación con sangre el diagnostico de la infiltración meníngea puede todavía realizarse combinando los siguientes hallazgos :
        a) Recuento celular >5xmm3 (cámara)
           Mayoría de blastos (citocentrifuga)
           Relación GR:GB 100:1
        b) Recuento celular > 5x mm3 (cámara)
           % mayor de blastos en LCR que en SP

En caso de un LCR 2/3 debe controlarse cuidadosamente con Pl terapéuticas hasta que sea definitivamente negativo. A los pacientes con SNC 2 no se les administrará radioterapia terapéutica pero si se les administrarán dos dosis más los días 18 y 27 del protocolo I/i'

Diagnostico del estado óseo

Todos los pacientes deben realizarse Rx de tórax, muñeca izquierda y columna lumbar para detectar alteraciones al diagnóstico y tener un patrón de comparación para posibles alteraciones causadas por el tratamiento

Diagnóstico de toma testicular

Si se presenta un aumento indoloro y firme de uno o los dos testículos es mandatorio realizar ultrasonido testicular bilateral y seria conveniente realizar biopsia testicular o al menos biopsia por aguja fina.

Criterios de remisión y recaída

Los criterios de remisión y recaída son los conocidos. Se añade el de respondedor tardío si obtiene remisión el dia 52 para diferenciarlo del no respondedor .El cronograma de los medulogramas por aspiración se muestra en la siguiente tabla;

Población de pacientes	Medulogramas
Todos los pacientes RE,RI,RA	Al DX , día 8 (opcional) días 15 y 33 Comienzo del protocolo mM ,M o RA1 Final del mantenimiento (semana 104)
RA no rem día 33	Comienzo del 3er bloque de Ara-C protocolo I (día 52)
RA no rem día 52	Comienzo del bloque RA-1
RA no rem después bloq RA	Comienzo del bloque RA=2
RA Transp. células progenitoras	Precondicionamiento , días + 30.+60,+100.+180.+360

Plan de tratamiento:
Protocolo I Inducción e intensificación para las LLA de precursores de células B de riesgo estándar(RE-PCB) se denominará Protocolo I mientras para el resto de los grupos (RE-T/RI/RA será Protocolo I

Fase I/1): La recibirán con variantes todos los grupos pronósticos En esta fase no deben realizarse modificaciones en el tratamiento excepto en condiciones excepcionales. En lo posible el recuento absoluto de granulocitos no debe ser inferior a 100-200/mm^3.
Prednisona (P): a la dosis de 60 mg./m2 día vía oral dividida en tres dosis del día 1 al 28 oral o ev . Comenzar con el 25 % de la dosis y alcanzar el 100% a más tardar el 4 día. En los enfermos con gran visceromegalia o hiperleucocitosis (>100x10^9 /l.)la dosis inicial debe ser de 0.2-0.5 mg x Kg/día para evitar el síndrome de lisis tumoral pero esta dosis debe aumentar rápidamente para alcanzar una dosis acumulativa de 210 mg/m2 el séptimo día lo cual es válido para todos los pacientes. . a partir del día 28 se reduce la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días.
Vincristina (VCR): 1,5 mg/m2 ev los días 8, 15, 22 y29. La dosis máxima es 2 mg. Debe tomarse en cuenta la posible neurotoxicidad y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Daunorubicina (DNM): 30 mg/m2 ev. en infusión de 1 hora los días 8, 15 ,22 y29. En los enfermos de RE con LLA –PCB sólo se administrarán 2 dosis (días 8 y 15 protocolo I’).. Debe efectuarse ECG y Ecocardiograma basal. Solamente administrar bajo consulta con el coordinador nacional si la FE <30%
L-Asparaginasa (L-Asa) de E.coli: 5,000 U/m^2 /día ev. en 1 hora los días 12,15,18,21,24,27,30 y33.En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepatóxica al igual que la VCR asi que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la P debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada
Tratamiento profiláctico o terapéutico de la leucemia meníngea:
El tratamiento intratecal (TIT) se hará los días 1 ,12 y 33. La primera PL será sólo con MTX y solución salina Las dosis de MTX de acuerdo a la edad se muestran en la tabla siguiente:

Edad años	MTX (mgs)	O,9% NaCl (ml)
<1	6	1.5

1<2	8	2,0
2<3	10	2.5
3 o >	12	3.0

Como se ha señalado en los casos de pacientes con SNC 2 se administrarán 2 dosis adicionales y en los SNC 3 además de éstas hasta que el LCR sea negativo

Protocolo I (fase I'/2 & fase 1 / 2)

Requerimientos para comenzar esta fase

- Buen estado general
- No infección severa
- Niveles de creatinina dentro del rango normal para la edad
- Valores hematológicos mínimos :
  Leucocitos 2 x 109 x l
  Neutrófilos 0,5 x 109 x l
  Plaquetas 50 x 109 x l

Regulaciones terapéuticas durante esta fase

Los requerimientos mínimos para comenzar cada bloque de Ara-C son

- Leucocitos 0, 5 x 109 x l
- Plaquetas 30 x 109 x l

No debe interrumpirse un bloque de Ara-C después de comenzado . Sin embargo si se suspendiera debe suspenderse también la 6-MP y posteriormente reiniciarla hasta alcanzar la dosis total acumulativa planificada de 1680 mg x m2 de SC

Para administrar la segunda dosis de ciclofosfamida (CFM) los requerimientos mínimos son:

- Leucocitos 1 x 109 x l
- Neutrófilos 0,3 x 109 x l
- Plaquetas 50 x 109 x l
- Creatinina con valores en el rango normal para la edad

Esta fase se aplicará en **todos los grupos de riesgo** independientemente del estado del medulograma el día 33

CFM: 1000 mg/m^2 día ev. por una hora los días 36 y 64. Debe mantenerse una diuresis adecuada aportando 3000 ml/m^2 de líquidos en 24 horas . Debe emplearse Uromitexan (MESNA) 400 mg x m2 de SC x 3 a las 0. +4 y +8 de la infusión de CFM Pueden utilizarse diuréticos si fuera necesario. Hay que recordar que la cFM puede también producir un SIADH y si se presentara deben emplearse las medidas recomendadas para su tratamiento

6-MP: 60 mg/m^2 /día vía oral desde el día 36 al 63, en total 28 días. Debe tomarse en la tarde /noche con un estomago vacío sin leche o derivados lácteos.

Ara-C: 75 mg/m^2 día ev. en cuatro bloques de cuatro días cada uno.

Tratamiento intratecal: a las dosis de acuerdo a la edad al iniciar el segundo y el cuarto ciclo de Ara-C.

Consolidación:

(para LLA de RE y RI)

Protocolo mM: Sólo para pacientes con RE y RI con LLA-PCB. Esta fase comienza dos semanas después de finalizar el protocolo I y dura 8 semanas.

Las condiciones para comenzarlo son:

- buen estado general ,

- sin infecciones
- Perfiles hepático hasta 5 veces el valor normal de la ALT para la edad
- Perfil renal normal de acuerdo a la edad
- Leucocitos > 1500 x mm^3 ,
- Granulocitos > 500 x mm^3
- Plaquetas > 50,000 x mm^3.

6-MP: 25 mg/m^2 /día oral por 8 semanas, días 1-56. por la tarde con estomago vacío
MTX (MDMTX) en infusión: 2 g/m2 día durante 24 horas ev. los días 8, 22 , 36 y 50. Debe mantenerse un pH urinario superior a 7 antes duranta y hasta 48 horas después de la infusión de MTX. 1/10 de la dosis se administrará en 30 minutos y el resto en infusión de 23 horas y media. Debe mantenerse una buena diuresis –4 h hasta +72 h del inicio de la infusión
leucovorina : (rescate) 15mg/m^2 ev. a las horas 42, 48 y 54 del comienzo de la infusión de MTX.
TIT: a la dosis de acuerdo a la edad 1 h después de comenzar cada infusión de MTX.

Protocolo M: En niños de RE y RI con LLA-T
Se requieren las mismas condiciones que para el protocolo mM
6-MP: 25 mg/m^2 /día oral por 8 semanas, días 1-56 por la tarde con estomago vacío
Si hubiera atrasos en la infusión de MTX debe suspenderse también la 6-MP. Y reiniciarse después. Esto es válido también para el protocolo mM La dosis acumulativa total de 6-MP en esta fase es de 1450 mg/m^2.
MTX (HDMTX): 5 g x m2 de SC x 4 . Al igual que en el protocolo mM se administraría 1/10 en infusión de 1 h y el resto en 23 h . Deberá monitorearse durante la infusión. **Mientras no dispongamos de los métodos de dosificación emplearemos en este grupo una infusión de 3 g x m2 de SC,** la hidratación y la acidificación de la orina son iguales que en el protocolo mM
leucovorina : (rescate) 15mg/m^2 ev. a las horas 42, 48 y 54 del comienzo de la infusión de MTX.
TIT: a la dosis de acuerdo a la edad 1 h después de comenzar cada infusión de MTX.

<u>Tratamiento de reinducción :</u> (para RE,RI y RA

Protocolo II: Tiene dos fases II-1 y II-2. Se realizará en todos los pacientes de RE-1 ,RI-1 después de la randomización realizada por el Data Manager y en todos los enfermos de RA después de terminar los primeros 3 bloques de poliquimioterapia intensiva según la variante en el grupo de RA con el tipo de protocolo del AIEOP. . Esta fase comenzará 2 semanas después de terminado el protocolo mM o M o 2 semanas después del tercer bloque del grupo de RA. Para el primero y una semana después del mantenimiento intermedio /radioterapia para el segundo protocolo II en este grupo de enfermos de RA
Requerimientos para comenzar esta fase del protocolo:

- Que el paciente se mantenga en remisión completa continua (RCC)
- Tener buen estado general
- Ausencia de infecciones importantes
- Valores hematológicos en ascenso de por lo menos
    1. Leucocitos > 2500 x mm^3
    2. Granulocitos > 1000 x mm^3
    3. Plaquetas > 100,000 x mm^3 .

<u>Regulaciones de la terapéutica en la fase II/1</u>

- En caso de neuropatía severa puede omitirse la VCR
- En caso de granulopóyesis insuficiente (leucocitos < 0,5 x 109/l o granulocitos < 0,2 x 109x l)las dosisi de doxorubicina (ADR) y VCR pueden ser pospuestas

Fase II-1
DMT: 10 mg/m^2 día vo en tres tomas del día 1 al 21, a partir del día 22 disminuir la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días. Debe recordarse que la DMT tiene un efecto 5-6 veces mayor que la P . No es infrecuente la ocurrencia de hiperglicemia sobre todo por la asociación con L-Asa
VCR: 1.5 mg/m^2 día ev. (máximo 2 mg.) los días 8,15,22 y 29.
Doxorrubicina (ADR): 30 mg/m^2 día ev. en infusión de 1 hora los días 8 ,15 ,22 y 29. Debe realizarse EKG y Ecocardiograma previo a la 1ª y a la 3ª dosis, si hubieran alteraciones suspenderla.
L-Asa (E.coli): 10,000 U/m^2 día en 1 hora ev los días 8 ,11 , 15 y 18.. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir en 30% de los pacientes en esta etapa sobre todo con la primera dosis. Es conveniente en este caso realizar una prueba de sensibilidad con 0,2 U x Kg de peso en infusión ev en 15 minutos. Si hubiera una reacción alérgica severa pueden emplearse PEGL-Asa y con una dosis de 1000 U x m2 de SC se sustituirían las 4 dosis de la reinducción. Otra posibilidad seria el empleo de la Erwinase a 10,000 U x m2 de SC x 7 dosis IM los días 8, 10,12,14,16,18,20

TIT: Los días 1 y 18 en los pacientes con compromiso inicial del SNC con dosis de acuerdo a la edad.

Fase II-2
Para comenzar esta fase los requisitos son:

- Tener buen estado general
- No infecciones
- Perfil renal normal
- Valores hematológicos con tendencia al ascenso con :

1. Leucocitos > 2000 x mm^3
2. Granulocitos > 500 x mm^3
3. Plaquetas > 50 x 10^9 /l

<u>Regulaciones de la terapéutica en la fase II/2</u>
Los requerimientos mínimos para comenzar cada bloque de Ara-C son tener leucocitos > 0,5 x 109/l y plaquetas >30 x 109/l. Cuando se comienze el bloque éste no debe ser suspendido , si esto ocurriera debe suspenderse también la 6-tioguanina (6-TG). La dosis total acumulativa de este medicamento debe ser 840 mg/m^2.

CFM: 1000 mg/m^2 día ev. en una hora . Mantener un aporte de líquidos de 3000 ml/m^2 en 24 horas.
MESNA: 400 mg/m^2 dosis x 3 a la hora 0 ,+4 y + 8 de haber administrado la CFM Pueden emplearse diuréticos si fuera necesario.
6-TG: 60 mg/m^2 día oral durante 14 días. Debe tomarse en la tarde
Ara-C: 75 mg/m^2 día ev en dos bloques de 4 días cada uno en los días 38-41 y 45-48
TIT: en dosis de acuerdo a la edad el primer día de cada bloque de Ara-C.

Tratamiento de los enfermos de RA.
A estos pacientes se les administrará tanto poliquimioterapia intensiva y radioterapia. La terapéutica de inducción consistirá en protocolo I **(ambas fases)** y después de 2 semanas de reposo recibirán 3 bloques corotos muy intensivos siempre con un periodo de aproximadamente 2 semanas después del dia 6 de cada bloque A partir de este momento como fue decidido en una reunión previa de los participantes nacionales no se hará randomización sino se empleará la variante del AIEOP que consiste en administrar el protocolo II (x2) con una fase de 4

semanas de mantenimiento intermedio entre ellos Finalmente 2 semanas después de terminar la fase intensiva se continuará con la fase de mantenimiento hasta completar los 24 meses de tratamiento (104 semanas)

Como ya se ha señalado anteriormente no se cambia el protocolo I si el niño no obtiene la RC se dia 33 y se continua el tratamiento. Debe repetirse la MO el dia 52 (inicio del tercer bloque de Ara-C) o al primer dia del primer o segundo bloque de RA (respondedores tardíos) para cambiar este algoritmo debe discutirse con los coordinadores nacionales. Si el enfermo no alcanza la RC al inicio del segundo bloque saldrá del protocolo y su tratamiento se individualizará. Se considerarán también de RA aquellos pacientes que tenían al inicio de la LLA una masa mediastínica o una infiltración testicular evidente y que no haya desaparecido al dia 33 y haya evidencia por métodos invasivos o n no de actividad de la LLA

Cambios en el manejo de estos pacientes en relación con protocolos anteriores

- Se administrará una dosis adicional de L-Asa a 25,000 U x m2 de SC el dia 11 de cada bloque de RA con un periodo de infusión de 2 h en vez de 6 horas
- En caso de infección el dia 11 esta dosis de L-Asa será omitida para no comprometer el inicio del siguiente bloque
- El empleo del filgastrim (G-CSF) comenzará el dia 11

Para comenzar cada bloque los requisitos son:

- Tener buen estado general
- No infecciones severas
- Tener membranas mucosas intactas
- Tener un flujo urinario libre
- No tener disfunción orgánica
  1. Aclaración de creatinina dentro de los limites normales para la edad
  2. ALT/ASAT hasta 5 veces los valores normales para la edad
- Valores hematológicos con tendencia al ascenso con :

1. Granulocitos > 200 x mm^3
2. Plaquetas > 50 x 10^9 /l

- Parámetros de estudios de coagulación aceptables
- Oximetría de pulso > 94%

Bloque RA-1:

DMT: 20 mg/m2 día oral o ev en tres subdosis los días 1 al 5.

VCR: 1.5 mg/m^2 día (dosis máxima 2 mg.) ev los días 1 y 6. La dosis del dia 1 debe ser administrada 1 h antes de la dosis del MTX ev y la dosis del dia 6 deberá administrarse 12 h antes de la L-Asa

HDMTX: 3 g/m^2 día el día 1 en infusión similar a la fase M. Realizar rescate con leucovorina. **Se administrarán: 5 g/m^2 cuando puda efectuarse farmacocinética.** Debe alcalinizarse la orina para mantener u pH >7 y tener una buena hidratación desde –4 h hasta + 72 h de administrar el medicamento

Leucovorín : 15 mg/m^2 dosis ev a las horas 42,48.54 . igual que en el Protocolo M

CFM: 200 mg/m^2 ev en 1 hora los días 2 al 4 (en total 5 dosis) cada 12 horas. Mantener buen aporte de líquidos y emplear diuréticos y MESNA si fuera necesario. Comenzar 7 h después de terminar la HDMTX. La hidratación empleada con el MTX se continuará con otras sin NaH CO3 a 3000ml x m^2 ev en 24h

Altas dosis de Ara-C (AD ARA-C): 2 g/m^2 día ev en infusión de 3 horas el día 5, dos dosis, cada 12 horas. Si se presentara ataxia o nistagmus se debe suspender la infusión y se reaparecen al resumirla debe suspenderse definitivamente. Debe realizarse protección ocular

con gotas o pomada que contenga DMT y prevención de la neurotoxicidad con vitamina B6 150 mg/m^2 cada 12 h

L-Asa: 25,000 U/m^2 día ev en 2 horas los días 6 y 11. Debe realizarse la prueba cutánea descrita con anterioridad. En casos de reacciones alérgicas puede alternativamente utilizarse la PEG-L-Asa a 1000 U/m^2 en infusión de 1h solamente el dia 6 o Erwinia L-Asa a 10000 U/m^2 Im en días alternos x 6 dosis los días 6,8,10,12,14,16

TIT: en las dosis habituales 2 horas después de comenzada la infusión de AD-MTX. En los pacientes de RA y **solamente** en este grupo de enfermos se realizará el TIT con las tres drogas durante los tres bloques y las PL de los dos protocolos II. Las dosis de acuerdo a la edad de los diferentes medicamentos se muestran en la siguiente tabla

Edad años	**MTX (mgs)**	**Ara-C (mgs)**	**Prednisona (mgs)**	**O,9% NaCl (ml)**
<1	6	16	4	1.5
1<2	8	20	6	2,0
2<3	10	26	8	2.5
3 o >	12	30	10	3.0

G-CSF (Filgastrim): 5 mcg x Kg de peso Sc diario a partir del dia 11 hasta que se obtenga un **conteo** de neutrófilos > de 5 x 109x l Antes del comienzo del siguiente bloque debe suspenderse el G-CSF. Es recomendable que haya un intervalo de 24 horas entre la suspensión del factor estimulante y el inicio del bloque.

Bloque RA-2:

DMT: 20 mg/m^2 oral o ev los días 1 al 5.

Vindesina (VDS): 3 mg/m^2 ev lenta (dosis máxima 5 mg) los días 1 y 6.

AD-MTX: 3g/m^2 dosis en la forma habitual y rescate con leucovorina el día 1 de igual forma que en el bloque RA1

Ifosfamida (IFO) : 800 mg/m^2 dosis en infusión de una hora los días 2 al 4. Son 5 dosis con intervalos de 12 horas. Comenzar 7 h después de terminar la HDMTX . Hidratación 3000 ml/m^2 . La CFM y la IFO son equivalentes pero ésta última es mucho más neurotóxica y urotóxica por lo que debe utilizarse MESNA. Vigilar estrechamente la diuresis ,el estado de hidratación y puede ser necesario el empleo de diuréticos de asa

MESNA: 300 mg/m^2 dosis ev a las 0, +4 y +8 h de la infusión de IFO

DNM: 30 mg/m^2 dosis en infusión de 24 horas el día 5. Si existen alteraciones en el electocardiograma o en el ecocardiográficas, como acortamiento significativo de la fracción de eyección, debe suspenderse.

L-Asa: 25,000 U/m^2 ev en 2 horas el día 6 y el 11 con las mismas características que en el bloque RA-1

TIT: el día 1

G-CSF: igual que en el bloque RA-1

Bloque RA-3:

DMT: 20 oral o ev en tres tomas los días 1 al 5

L-Asa: 25,000 U/m^2 día ev en 2 horas los días6 y 11 con las mismas consideraciones que para los otros dos bloques

AD-Ara-C: 2 g/m^2 dosis ev en infusión de tres horas cada 12 horas (4 dosis en total) los días 1 y 2. Tomar las mismas precauciones que en bloque RA-1 Suspender si hay toxicidad neurológica.

Etopósido (VP-16): 100 mg/m^2 dosis en infusión de una hora, cinco dosis, con intervalos de 12 horas los días tres a cinco en una disolución de 1:50 con NaCl 0,9% . Pudiera sustituirse con un nuevo derivado del etopósido, el etopósido fosfato (Etophos) que es más soluble que la droga original y la equivalencia es de 113 mgs =100 mgs .
TIT: el día 5
G-CSF: igual que en el bloque RA-1 y RA-2.

Mantenimiento:
Comienza para todos los grupos de riesgo dos semanas después de finalizado la etapa de reinducción ya sea con Protocolo II o Protocolo III siempre que el estado general sea bueno y haya recuperación hematológica. La duración total del tratamiento será de 104 semanas por lo que la duración del mantenimiento variará según el grupo de riesgo y la randomización en cada grupo Esto se muestra en la siguiente tabla .

Duración de las etapas intensivas y del mantenimiento según opción terapéutica

Opción	Fase Intensiva (semanas)	Fase mantenimiento (semanas)	Duración total (semanas)
RE-1	30	74	104
RI-1	30	74	104
RA	42	62	104

En los niños con LLA-PCB se administrarán dosis adicionales de TIT

Cambios en la fase de mantenimiento en relacion con protocolos BFM anteriores

- La duración del tratamiento para todos los enfermos será de 24 meses (incluidos los varones de RE)
- Los niños con LLA-PCB randomizados a las ramas RE- o RI recibirán 4 dosis adicionales de TIT para compensar por las dosis de MTX menores en el protocolo mM
- No está planificada la terapéutica con pulsos en los pacientes de RI

Requisitos para comenzar el mantenimiento:

- Estado general satisfactorio
- No infecciones severas
- Hematopoyesis en recuperación con:
    1. Leucocitos > 1,000 x mm3
    2. Granulocitos > 200 x mm3
    3. Plaquetas > 50 x109 x l

6-MP: 50 mg/m^2 día o debe ser administrada por la noche con el estomago y no con leche.
MTX: 20 mg/m^2 una vez por semana siempre el mismo dia y por la noche con el estomago vacío y no con leche

Profilaxis antibiótica:
Se empleará el TMP/SMZ en todos los pacientes tanto en las etapas intensivas inclusive durante el protocolo mM o M como en el mantenimiento a 5 mg/kg día oral dividido en dos subdosis por tres días consecutivos de cada semana. Si el paciente fuese alérgico al TMP-SMX existe un esquema de desensibilización Habitualmente debe administrarse el TMP-SMX lunes, martes y miércoles. De acuerdo a la experiencia del I-BFM-SG cambian los días de

administración a jueves, viernes y sábado en la semana de administración del MTX tanto en el protocolo mM como M y continúan los mismos días el resto de las semanas

Radioterapia:
Sus indicaciones se limitarán a los pacientes con infiltración inicial del SNC. y como profilaxis en los niños de RA y en los de LLA T. Los pacientes en el primer año de vida no se irradian. En los enfermos con más de 2 años de edad la dosis será de 18 Gy y de 12 Gy en aquellos con edades entre 1 y 2 años. Esta terapéutica se administrará al terminar el protocolo II.
Contraindicaciones de la radioterapia:

- Los lactantes < 1 año no recibirán ninguna forma de radioterapia terapéutica (t CRX) o profiláctica (pCRX)
- Sólo recibirán pCRX los pacientes con LLA-T ,los de RA y previo al transplante de células progenitoras hematopoyéticas (TMO)
- Las dosis se han uniformado: la pCRX será de 12 Gy y la t CRX será de 18 Gy
- Los pacientes que vayan a realizarse TMO recibirán radioterapia en el neurocráneo y los testículos como parte del régimen de acondicionamiento pero no más siempre que tengan más de 2 años de edad
- Los trastornos severos neuro-psicológicos del SNC no leucémicos que incluyen la leucoencefalopatia crónica post MTX o una historia de trombosis o hemorragia son contraindicaciones para la CRX
- La radioterapia está también contraindicada en los enfermos con síndrome del carcinoma nevoide basal
- Tampoco deben irradiarse los enfermos con síndromes de fragilidad/inestabilidad cromosómica y/o defectos en la reparación del ADN como los portadores de ataxia-telangiectasia o síndrome de rupturas de Nijmegen. Además en estos enfermos el MTX se empleará a 1g x m2 de SC y los agentes alquilantes (CFM ,IFO) o los inhibidores de la topoisomerasa II serán omitidos o reducidos entre un 20-80% de la dosis prescrita

Indicaciones de la Radioterapia
Además de la quimioterapia algunos enfermos con LLA necesitan radioterapia para el tratamiento integral. Estas indicaciones pudieran ser profilácticas y terapéuticas. Las indicaciones se resumen en el siguiente sección

Momento de la CRX :
Después de completar el primero de los elementos de terapéutica intensiva en la reinducción excepto en los pacientes de RA donde será al final del segundo protocolo II

Técnica de la CRX:
La CRX sera aplicada bajo condiciones de alta energía (6 MV) con un acelerador lineal o un dispositivo de telecobalto-60. Debe asegurarse la reproducibilidad de las sesiones usualmente a través de la técnica de máscara. El volumen de diana debe incluir el meurocráneo completo para incluir todas las estructuras intracraneales tanto los espacios retrobulbares como la base del cráneo así como los segmentos superiores de las dos vértebras cervicales C1 y C2. Esta técnica presupone el uso de protección individualizada y el control con placas de verificación .Debe prestarse atención a la homogeneidad de la distribución de la dosis con la irradiación de los dos campos contralaterales en la misma sesión. La dosis diaria debe ser 1,5 Gy aunque en niños de 1 a 2 años la dosis puede ser hiperfraccionada

De acuerdo a los registros de nuevos pacientes en los últimos años deben registrarse 90 casos por año y entre el I.H.I. y los centros incorporados deben atenderse aproximadamente las dos terceras partes. Si se lograra estabilizar los estudios de inmunofenotipaje citogenéticos

y moleculares en el centro es posible brindar una mejor clasificación de los enfermos y extender el estudio al resto del país lo antes posible
Este tratamiento se efectuará por los investigadores participantes de los diferentes centros incluidos y los informes se centralizarán en el I.H.I. y se actualizarán semestralmente.
Durante el tratamiento, sobre todo durante las etapas intensivas pueden ser necesarios el uso de antibióticos de amplio espectro, hemoderivados y como se planteó el empleo de factores de crecimiento en los niños de RA.

Elementos que requieren aclaración:

1. Hay un protocolo para la LLA del lactante el Interfant 06 . Si se diagnostica un paciente menor de un año debe contactarse con el IHI para enviar los detalles del protocolo específico
2. Hay un protocolo para los pacientes con LLA Ph+ que incluye el uso de Imatinib . Si se diagnostica un enfermo con este tipo de leucemia debe coordinarse con el IHI para conocer los detalles del protocolo y la disponibilidad del Imatinb . Este último aspecto a través de la **Dra Valia Pavón** coordinadora del uso de este medicamento.

Bibliografía:

1 Campbell M (for PINDA): Protocol Progress Report on ALL-PINDA 96. 12th annual meeting of I-BFM-SG; May 4 – 6, 2001, Prague, Czech Republic & 13th annual meeting of I-BFM-SG; May 3 – 5, 2002, Budapest, Hungary
2 Barredo JC et al.: Differences in constitutive and post-methotrexate folylpolyglutamate synthetase activity in B-lineage and T-lineage leukemia. Blood 84: 564; 1994
3 Belkov VM et al.: Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: A mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. Blood 93: 1643; 1999
4 Reiter A et al.: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 84: 3122; 1994
5 Rots MG et al.: Differential methotrexate resistance in childhood T- versus common/pre B-acute lymphoblastic leukemia can be measured by an in situ thymidylate synthase inhibition assay, but not by MTT assay. Blood 93: 1067; 1999
6 Rots MG et al.: Role of folylpolyglutamate synthetase and folylpolyglutamate hydrolase in methotrexate accumulation and polyglutamylation in childhood leukemia. Blood 93: 1677; 1999
7 Synold TW et al.: Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. J Clin Invest 94: 1996; 1994
8 Freedman LS: Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. Statistics in Medicine 1:121; 1982
9 O'Brian PC et al.: A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 35: 549; 1979
10 Schrappe M et al.: Improved outcome in childhood ALL despite reduced use of anthracyclines and of cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. Blood 95: 3310; 2000
11 Pui C-H et al.: Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloidassociated

antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 16: 3768; 1998
12 Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (FAB Co-operative Group): Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J of Haematol 33: 451; 1976
13 Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (FAB Co-operative Group): The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: Concordance among observers and clinical correlations. Br J of Haematol 47: 553; 1981
14 Jarosova M et al.: Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 123: 114; 2000
15 Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB (EGIL): Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 9: 1783; 1995
16 Lauer SJ et al.: Identification of leukemic cells in the cerebrospinal fluid from children with acute lymphoblastic leukemia: Advances and dilemmas. Am J Pediatr Hematol/Oncol 11: 64; 1989